

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 230**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4174** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 16161921 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3078376**

54 Título: **Pro-fármacos éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol para tratar enfermedades retinianas**

30 Prioridad:

**16.09.2010 US 383370 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.01.2020**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**DIBAS, MOHAMMED I.;  
GIL, DANIEL W.;  
CHOW, KEN;  
WANG, LIMING;  
GARST, MICHAEL E. y  
DONELLO, JOHN E.**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 737 230 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol para tratar enfermedades retinianas

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol o de sus enantiómeros como se define en las reivindicaciones.

**2. Compendio de la técnica relacionada**

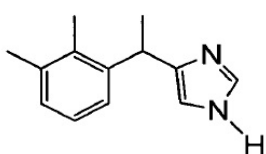
Tres receptores alfa-1 y tres alfa-2 adrenérgicos se han caracterizado mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos receptores alfa provoca respuestas fisiológicas con aplicaciones terapéuticas útiles.

El compuesto 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3*H*-imidazol, genéricamente conocido como, medetomidina es un agonista alfa 2 adrenérgico, para usar en la sedación de animales. La sal de hidrocloreto del enantiómero (S) de medetomidina, conocido genéricamente como dexmedetomidina, (S) 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3*H*-imidazol, también se indica para el uso como un sedante o analgésico en gatos y perros.

El metabolito de dexmedetomidina es (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol junto con su mezcla racémica, compuesto [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, se describen en la bibliografía en *Journal of Chromatography*, (1997), 762 (1+2), 281-291 por Hui, Y.-H et al.

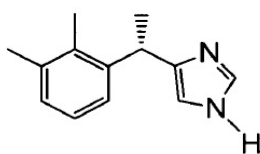
[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se describe en "Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4'(5')-imidazolylmethyl groups" en *Journal of Heterocyclic Chemistry* (1993), 30(6), (1645-1651) por Stoilov et al.

Kavanagh, et al. describen [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol en "Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane" en *Journal of Chemical Research, Synopses* (1993), (4), 152-3.



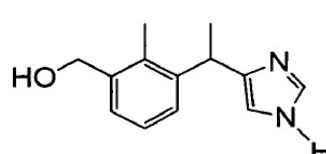
**Medetomidina**  
4-(1-(2,3-dimetilfenil)  
etil)-1*H*-imidazol

CAS 86347-14-0



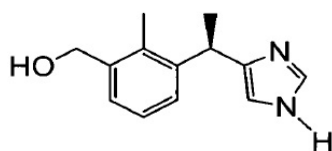
**Dexmedetomidina**  
(S)-4-(1-(2,3-dimetilfenil)  
etil)-1*H*-imidazol

CAS 189255-79-6



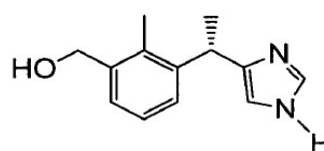
(3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)  
etil)-2-metilfenil)metanol

CAS 128366-50-7



(R)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)-  
etil)-2-metilfenil]metanol

CAS 1240244-32-9



(S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)-  
etil)-2-metilfenil]metanol

CAS 189255-79-6

[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se describe por Salonen, et al., en "Biotransformation of Medetomidine in the Rat" en *Xenobiotica* (1990), 20(5), 471-80.

La Solicitud Internacional PCT WO 2010093930 A1 describe [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus enantiómeros (S) y (R).

## 5 Compendio de la invención

Tres receptores alfa 1 y tres alfa 2 adrenérgicos se han caracterizado mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos receptores alfa 2 provoca respuestas fisiológicas y tiene acciones terapéuticas útiles.

10 La presente invención se refiere a una composición para usar en un método de tratamiento de enfermedades retinianas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones. En la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster del compuesto parental, [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, se libera para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa 2 adrenérgicos.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición para usar en un método de tratamiento de enfermedades retinianas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende pro-fármacos éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones, o composiciones farmacéuticas que las contienen. En la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster del compuesto parental, el metabolito activo, (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, se libera para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa 2 adrenérgicos.

25 En otro aspecto la presente invención se refiere a una composición para usar en un método de tratamiento de enfermedades retinianas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende pro-fármacos éster de (R) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones, o composiciones farmacéuticas que los contienen. En la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster el compuesto parental (R) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, se libera para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa 2 adrenérgicos.

35 Los pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol según la presente descripción son útiles para el tratamiento o prevención de una variedad de procesos y enfermedades en mamíferos, que incluyen seres humanos, que se alivian mediante la activación de alfa 2A, 2B, 2C, que incluyen aunque no están limitados a tratar o prevenir glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatías isquémicas, neuropatía óptica, dolor, dolor visceral, dolor de la córnea, dolor de cabeza, migraña, dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor por síndrome del intestino irritable, dolor muscular y dolor asociado con neuropatía diabética, el tratamiento de retinopatía diabética, otros procesos degenerativos retinianos, ictus, déficits cognitivos, procesos neuropsiquiátricos, dependencia y adicción a las drogas, retirada de síntomas, trastornos obsesivo-compulsivos, obesidad, resistencia a la insulina, procesos relacionados con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, espasticidad, trastorno por déficit de atención, psicosis, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, gastritis, enfermedades neurodegenerativas distintas de Alzheimer y Parkinson y ELA, procesos dermatológicos, eritema (rojez) e inflamación dérmica, acné, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, atrofia geográfica, edema macular diabético, tumores, curado de heridas, inflamación y oclusión de la vena retiniana, visión mejorada en pacientes con pérdida de visión a partir de procesos que incluyen glaucoma, retinitis pigmentosa y neuritis secundaria a esclerosis múltiple, rosácea (dilatación de los vasos sanguíneos junto debajo de la piel), quemadura solar, daño solar crónico, eritemas discretos, psoriasis, acné rosácea, sofocos asociados con la menopausia, sofocos que resultan de dermatitis orquiectomiatópica, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, rojez de la piel, telangiectasia (dilataciones de vasos sanguíneos pequeños existentes anteriormente) de la cara, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), nariz bulbosa roja, erupciones dérmicas tipo acné (pueden supurar o hacerse costra), sensación de quemazón o pinchazos de la cara, ojos irritados y congestionados y acuosos, eritema de la piel, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor y otras enfermedades dérmicas inflamatorias.

## Descripción detallada de la invención

60 La presente invención se refiere a una composición para usar en un método de tratamiento de enfermedades retinianas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y de (R) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones como alfa 2 agonistas con utilidad terapéutica.

65 El término "sujeto", como se usa en esta memoria, se refiere a un paciente humano.

En una realización preferida la presente invención se refiere a una composición para usar en un método de tratamiento de enfermedades retinianas en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende pro-fármacos ésteres de (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como alfa-2 agonistas con utilidad terapéutica como se define en las reivindicaciones. En la escisión hidrolítica o enzimática de la funcionalidad éster del compuesto parental, el metabolito activo, (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, se libera para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa 2 adrenérgicos.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente de o consiste de o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones, o los tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente en o consiste en o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de pro-fármacos éster (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones, o los tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente en o consiste en o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de pro-fármacos éster de (R) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones, o los tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas que incluyen aunque no están limitadas a: degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético y oclusión de la vena retiniana. Nuestro compuesto de interés es también útil para mejorar la visión en pacientes con pérdida de visión a partir de procesos que incluyen hipertensión ocular, glaucoma, retinitis pigmentosa, nictalopía y neuritis secundaria a esclerosis múltiple.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas que incluyen aunque no están limitadas a: degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético y oclusión de la vena retiniana. Nuestro compuesto de interés es útil también para mejorar la visión en pacientes con pérdida de visión a partir de procesos que incluyen hipertensión ocular, glaucoma, retinitis pigmentosa, nictalopía y neuritis secundaria a esclerosis múltiple, que comprende, consiste esencialmente en o consiste en o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones, o los tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas que incluyen aunque no están limitadas a: degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético y oclusión de la vena retiniana. Nuestro compuesto de interés es útil también para mejorar la visión en pacientes con pérdida de visión a partir de procesos que incluyen hipertensión ocular, glaucoma, retinitis pigmentosa, nictalopía y neuritis secundaria a esclerosis múltiple, que comprende, consiste esencialmente en o consiste en o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de pro-fármacos éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones, o los tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas que incluyen aunque no están limitadas a: degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético y oclusión de la vena retiniana. Nuestro compuesto de interés es útil también para mejorar la visión en pacientes con pérdida de visión a partir de procesos que incluyen hipertensión ocular, glaucoma, retinitis pigmentosa, nictalopía y neuritis secundaria a esclerosis múltiple, que comprende, consiste esencialmente en o consiste en o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende, que consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de pro-fármacos éster de (R) [3-(1-(1*H*-

imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones, o los tautómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

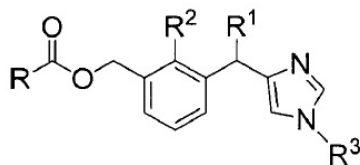
5 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas en donde la composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones, se selecciona de la aplicación ocular tópica, inyección directa, aplicaciones y formulaciones que pueden mejorar adicionalmente la larga duración de acciones tales como un gránulo, suspensión, gel, disolución, crema, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, sueros, aerosoles, pulverizaciones, 10 dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, de liberación lenta.

15 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas en donde la composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de pro-fármacos éster de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones se selecciona de aplicación ocular tópica, inyección directa, aplicaciones y formulaciones que pueden mejorar adicionalmente la larga duración de acciones tal como un gránulo, suspensión, gel, disolución, crema, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, sueros, aerosoles, pulverizaciones, 20 dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, de liberación lenta.

25 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para usar en un método para tratar enfermedades retinianas en donde la composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente efectiva de pro-fármacos éster de (R) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol como se define en las reivindicaciones se selecciona de aplicación dérmica tópica, inyección directa, aplicaciones y formulaciones que pueden mejorar adicionalmente la larga duración de acciones tal como un gránulo, suspensión, gel, disolución, loción, crema, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, sueros, aerosoles, pulverizaciones, 30 dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, de liberación lenta.

Los "pro-fármacos" se denominan frecuentemente por el término "derivados escindibles metabólicamente" que se refiere a formas de compuesto que se transforman rápidamente in vivo al compuesto parental según la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Así, los pro-fármacos son compuestos que portan grupos que se eliminan por biotransformación antes de mostrar su acción farmacológica. Dichos grupos incluyen restos que se escinden fácilmente in vivo a partir del compuesto que lo porta, cuyo compuesto después de la escisión permanece o se vuelve farmacológicamente activo. Dichos grupos escindibles metabólicamente forman una clase bien conocida por los prácticos en la técnica. Incluyen, aunque no están limitados a dichos grupos como alcanilo (es decir, acetilo, propionilo, butirilo, y similares), aroilo carbocíclico no sustituido y sustituido (tal como benzoilo, benzoilo sustituido y 1- y 2-naftoilo), alcóxicarbonilo (tal como etoxicarbonilo), trialkilsililo (tal como trimetil- y trietilsililo), monóésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tal como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfinilo y similares. Los compuestos que portan los grupos escindibles metabólicamente tienen la ventaja de que pueden mostrar biodisponibilidad mejorada como un resultado de solubilidad y/o velocidad de absorción mejoradas conferidas sobre el compuesto parental por medio de la presencia del grupo escindible metabólicamente. (T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", vol. 14 del A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

45 En un aspecto, la divulgación se refiere por lo tanto a una composición para usar en un método de disminución de la presión intraocular en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto que tiene Fórmula I, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos individuales, sus solvatos individuales, sus formas cristalinas individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula I

50 en donde

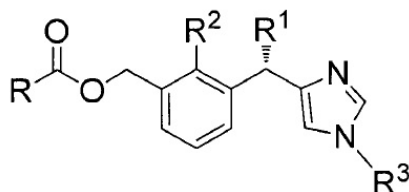
55  $R^1$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^2$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^3$  es H, alquilo  $C_{1-10}$ , heterociclo o arilo; y

R es alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclo o arilo.

5 En un aspecto preferido, la divulgación se refiere por lo tanto a una composición para usar en un método para disminuir la presión intraocular en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto que tiene Fórmula II, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos individuales, sus solvatos individuales, sus formas cristalinas individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula II

10

en donde

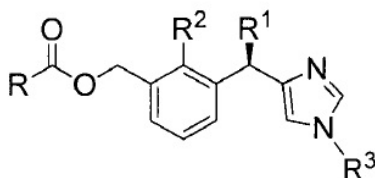
15 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclo o arilo; y

20 R es alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclo o arilo.

25 En otro aspecto, la divulgación se refiere por lo tanto a una composición para usar en un método de disminución de presión intraocular en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto que tiene Fórmula III, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos individuales, sus solvatos individuales, sus formas cristalinas individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula III

30 en donde

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

35 R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclo o arilo; y

R es alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclo o arilo.

40 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que componen los compuestos de la invención y se pretenden aplicar de forma uniforme a lo largo de la memoria y las reivindicaciones a menos que se afirme expresamente otra cosa.

45 El término "alquilo" como se usa en esta memoria, se define como que incluye un resto alcano monovalente saturado que tiene restos alcano lineales o ramificados o combinaciones de los mismos y que contienen 1-10 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono y más preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Los restos alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente por, aunque no limitados a, grupos amino, grupos arilo, halógenos. Un metileno (-CH<sub>2</sub>-) puede estar sustituido por carbonilo, -NH-, carboxilo, amida, azufre o por oxígeno. Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a metilo, etilo, propilo, butilo, *sec*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-

pentilo, hexilo, *iso*-hexilo, 3-metil-butilo, 2-amino-N-isobutil-acetamida, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-propilo, etilfenilo, metilfenilo, 2-amino-3-metil-butanamida-N-2-metil-1-propilo, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo.

5 El término "heterociclo" como se usa en esta memoria se define como un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, aromático o no aromático, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O o N o S o combinaciones de los mismos, interrumpiendo la estructura anular carbocíclica. Los heterociclos pueden estar sustituidos opcionalmente por, aunque no estar limitados a, grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, halógeno, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a, furilo, pirrilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isooxazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, xantínulo, hipoxantínulo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

15 El término "arilo" como se usa en esta memoria, se define como que incluye un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 6-10 átomos de carbono mediante eliminación de un átomo de hidrógeno, tal como fenilo o naftilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente por, aunque no estar limitados a, grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, halógeno, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>). Los ejemplos incluyen, aunque no están limitados a, fenilo, naftilo.

El término "H" como se usa en esta memoria se refiere a un átomo de hidrógeno.

25 El término "O" como se usa en esta memoria se refiere a un átomo de oxígeno.

El término "S" como se usa en esta memoria se refiere a un átomo de azufre.

El término "N" como se usa en esta memoria se refiere a un átomo de nitrógeno.

30 El término "amino" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo de fórmula -NH<sub>2</sub>.

El término "amida" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo de fórmula -C(O)NH- o -NHC(O)-.

35 El término "halógeno", como se usa en esta memoria se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

El término "carbonilo" como se usa en esta memoria se refiere a un grupo de fórmula -C=O.

El término "carboxilo", como se usa en esta memoria se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O- o -OC(O)-.

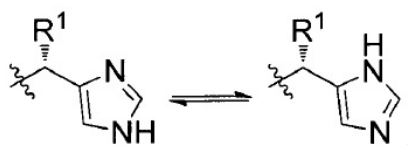
40 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>. El R<sup>1</sup> preferido es alquilo C<sub>1-3</sub>. El R<sup>1</sup> más preferido es metilo.

R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>. El R<sup>2</sup> preferido es alquilo C<sub>1-3</sub>. El R<sup>2</sup> más preferido es metilo.

45 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclo o arilo. El R<sup>3</sup> preferido es H, fenilo o alquilo C<sub>1-10</sub>. El R<sup>3</sup> más preferido es H.

R es alquilo C<sub>1-10</sub>, heterociclo o arilo. El R preferido es metilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-propilo, etilfenilo, fenilo, 2-amino-1-feniletilo, 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-2-metil-prop-1-ilo, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo, 2-(2-amino-acetilamino)-2-metil-prop-1-ilo. Los grupos R más preferidos son *terc*-butilo, *iso*-propilo.

50 Como se usa en esta memoria, "tautómero" se refiere a la migración de protones entre enlaces sencillos y dobles adyacentes. El procedimiento de tautomerización es reversible. Los compuestos descritos en esta memoria pueden experimentar cualquier tautomerización posible que esté dentro de las características físicas del compuesto. Lo siguiente es un ejemplo de tautomerización que puede darse en los compuestos descritos en esta memoria:



55 Los compuestos para usar según la presente invención son:

60 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido acético;

5 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido benzoico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 3-metil-butírico;

10 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 3-fenil-propiónico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

15 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

Los intermedios usados en la preparación de los compuestos para usar en la presente invención son:

- 20 3-[(S)-1-(1-*iso*-butiril-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico;
- 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 25 3-[(S)-1-(1-acetil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido acético;
- 3-[(S)-1-(1-benzoil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido benzoico;
- 2-Metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-benciléster de ácido 3-metil-butírico;
- 30 2-Metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-benciléster de ácido fenil-propiónico;
- 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- 35 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 40 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico;
- 45 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

50 Algunos compuestos de Fórmula I, Fórmula II y Fórmula III y algunos de sus intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración (R) o (S), dicha notación (R) y (S) se usa en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.

Los compuestos para usar según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no explícitamente indicado en la fórmula anterior, está previsto que dichas formas estén incluidas en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III y sus sales pueden estar en forma de un solvato para usar en la invención, que se incluye en el alcance de la presente invención. Dichos solvatos incluyen por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

60 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos o ninguno. Las "sales farmacéuticamente aceptables" para usar en la invención incluyen formas salinas básicas o ácidas no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III son capaces de formar. La forma salina de adición de ácido de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III que se da en su forma libre como una base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido



inorgánico, por ejemplo aunque no limitado a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico tal como por ejemplo aunque no limitado a, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico además de sales de adición de bases tales como las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio, potasio y calcio y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Sthal & Camille G. Wermuth (Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta - Zürich, 2002, 329-345).

Los compuestos pueden administrarse también como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente, aunque no limitadas a la sal de amonio cuaternario de la fórmula  $-NY^+Z^-$ ; en donde Y es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, que incluye aunque no está limitado a cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluensulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinnamoato, mandeloato, benciloato y difenilacetato).

En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto para usar en la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. La frase "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no dañinos para el recipiente de la misma.

Las composiciones farmacéuticas para usar en la presente invención pueden estar en la forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma y similares, en donde la composición resultante contiene uno o más compuestos para usar en la presente invención, como un ingrediente activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Los compuestos para usar en la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, normales, para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para el uso. Los vehículos que pueden usarse incluyen aunque no están limitados a, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de cadena de longitud media, dextranos, y otros vehículos adecuados para usar en preparados de fabricación, en forma sólida, semisólida o líquida. Además pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos para usar en la invención se incluyen en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el procedimiento o proceso de enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos para usar en la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparados farmacéuticamente elegantes y sabrosos. Los comprimidos que contienen compuestos para usar en la invención en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos pueden fabricarse también mediante métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; (2) agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido alginico; (3) agentes aglutinantes tales como goma de tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga, y (4) agentes lubricantes tal como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo mayor de tiempo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en donde los compuestos para usar en la invención se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en donde los compuestos para usar en la invención se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. El preparado inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Los aceites estériles, no volátiles, se emplean de forma convencional como un disolvente o medio de suspensión. Con este propósito, cualquier no volátil suave puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluyendo ácido oleico), aceites vegetales que se dan de forma natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de linaza, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Tampones, conservantes, antioxidantes, y similares pueden incorporarse como se necesite.

La presente descripción afecta también al uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la aplicación terapéutica. La presente descripción afecta también al método de fabricación de un medicamento previsto para aplicación terapéutica en donde se usa un compuesto que tienen Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III general, o un derivado o sal farmacéuticamente activo del mismo.

Como los sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en la gravedad de síntomas y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y dosis empleada para cada sujeto se deja al criterio del médico. Al paciente se administrará el compuesto de forma oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares, u otras rutas pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente experimenta náuseas. Dichas otras rutas pueden incluir, sin excepción, modos de reparto transdérmico, parenteral, subcutáneo, intranasal, por medio de un implante de stent, intratecal, intravítreo, tópico en el ojo, fondo del ojo, intramuscular, intravenoso e intrarectal. La cantidad real del compuesto a administrar en cualquier caso dado se determinará por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad del proceso, la edad y peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa del proceso, y la ruta de administración. Adicionalmente, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo durante un periodo de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado a un tiempo dado durante el curso de la terapia.

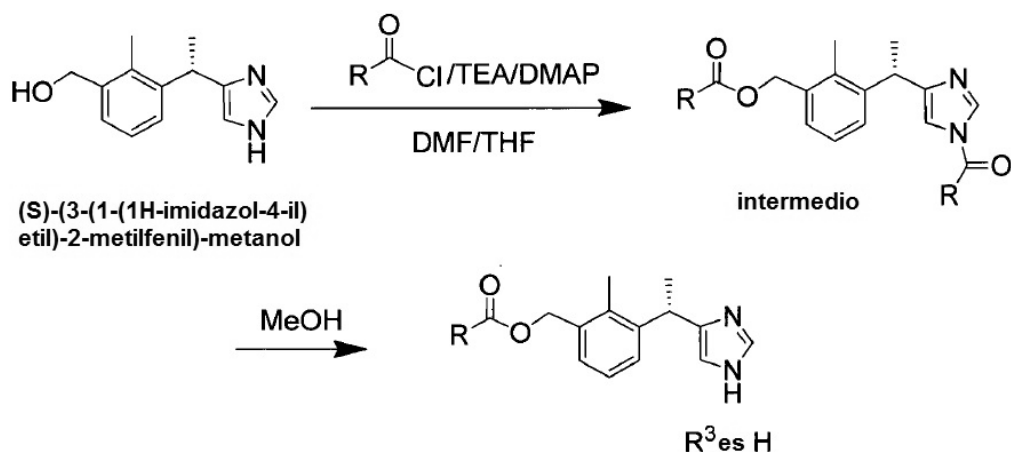
Los pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol o de (R) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a través de rutas diferentes, incluyendo aunque no están limitados a gotas oculares tópicas, inyección directa, aplicación al fondo del ojo o formulaciones que pueden mejorar adicionalmente la larga duración de acciones tales como un gránulo, suspensión o gel de liberación lenta o dispositivos de reparto sostenido tal como cualquier sistema de reparto de fármaco (DDS) adecuado conocido en la técnica. Mientras se prefiere una administración tópica, este compuesto puede usarse también en un implante intraocular como se describe en la Patente de EE.UU. 7.931.909. Dichos implantes intraoculares biocompatibles incluyen pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol o de (R) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y un polímero asociado con pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol o de (R) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol para facilitar la liberación del mismo en un ojo durante un extenso periodo de tiempo.

Las formulaciones oftálmicas de productos farmacéuticos se conocen bien en la técnica y se describen en, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 20050059583; núm. 20050277584; Patente de EE.UU. núm. 7.297.679; y núm. 20070015691; y Patentes de EE.UU. núms. 5.474.979 y 6.582.718. Los pro-fármacos éster de [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, de (S) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol o de (R) [3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol pueden formularse con componentes que mejoran la eficacia como se describe en la Patente de EE.UU. número 7.491.383 B2.

Con respecto a la referencia de la invención actual a un compuesto o compuestos, se pretende abarcar a ese compuesto en cada una de sus formas isoméricas posibles y mezclas de las mismas a menos que se haga referencia a la forma isomérica particular específicamente.

La presente descripción también afecta a un procedimiento para preparar los compuestos que tienen Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III general. El esquema sintético presentado a continuación, ilustra cómo pueden hacerse los compuestos para usar en la invención. Los expertos en la técnica serán capaces de modificar y/o adaptar de forma rutinaria el siguiente esquema para sintetizar cualquier compuesto para usar en la invención cubierta por la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III.

Esquema general para sintetizar profármacos éster de (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol



En una primera etapa (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol (CAS 189255-79-6) puede reaccionar con el cloruro de acilo deseado, en presencia de *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), trietilamina (TEA) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Después de un chequeo típico por extracción, el residuo puede purificarse por cromatografía líquida a presión media (MPLC) (0% a 40% de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto intermedio como un sólido.

En una segunda etapa, el intermedio obtenido en la primera reacción, puede reaccionar con metanol (MeOH). El residuo puede purificarse por MPLC (50% de acetato de etilo en hexanos después 5% de amoniaco 7N/metanol/diclorometano) para dar el compuesto deseado como un sólido.

Como se usa en esta memoria, el uso del singular incluye el plural a menos que se afirme específicamente otra cosa.

La presente invención incluye todos los compuestos enriquecidos isotópicamente farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto para usar en la invención puede contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o diferentes de la relación natural tal como deuterio  $^2\text{H}$  (o D) en lugar de protio  $^1\text{H}$  (o H) o el uso de material enriquecido en  $^{13}\text{C}$  en lugar de  $^{12}\text{C}$  y similares. Pueden emplearse sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar en aspectos analíticos además de terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la vida media *in vivo* alterando el metabolismo (velocidad) de los compuestos para uso en la invención. Estos compuestos pueden prepararse de acuerdo con los preparados descritos mediante el uso de reactivos enriquecidos isotópicamente.

Los nombres de los compuestos de la IUPAC mencionados en los ejemplos se generaron con ACD versión 8.

A menos que se especifique otra cosa en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza según los siguientes métodos:

Los espectros de RMN se grabaron en Varian 300 MHz y se consiguen a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm referenciados o bien a la señal de TMS interno o a la del disolvente residual.

Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que la síntesis no se describe se compran a vendedores químicos tales como Sigma Aldrich, Fluka, Lancaster, sin embargo algunos intermedios de reacción conocidos, para los que se menciona el número de registro CAS, se prepararon de forma interna siguiendo procedimientos conocidos. Normalmente los compuestos para usar en la invención se purificaron por cromatografía de columna rápida.

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos:

DCM	Diclorometano
MeOH	Metanol
$\text{CD}_3\text{OD}$	Metanol deuterado
$\text{NH}_3$	Amoniaco
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	Sulfato sódico
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
$\text{MgSO}_4$	Sulfato de magnesio
EtOAc	Acetato de etilo
<i>i</i> -PrOH	<i>Iso</i> -propanol

CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
MPLC	Cromatografía líquida a presión media
DMF	Dimetilformamida
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
TA	Temperatura ambiente
Boc-L-valina	N-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)-L-valina
Boc-glicina	N-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)glicina
Boc-L-fenilalanina	N-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)-L-fenilalanina
HCl	Ácido clorhídrico
H <sub>2</sub> O	Agua
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato sódico

## Ejemplo 1

## Intermedio 1

5

3-[(S)-1-(1-isobutiril-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico

10

A una disolución de (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol (1,34 g, 6,2 mmoles) en DMF (8 ml) y THF (50 ml), se añadieron TEA (3,5 ml, 24,8 mmoles), DMAP (780 mg, 6,2 mmoles) y cloruro de *iso*-butirilo (2,18 g, 20,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, se apagó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC (0% a 40% de acetato de etilo en hexanos) para dar intermedio 1 como sólido.

15

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 1,15 (d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,26 (d, 6H, J = 6,74 Hz), 1,56 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,58 (hept, J = 7,03 Hz, 1H), 3,34 (hept, J = 7,74 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

20

Los intermedios 2-6 se prepararon de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 1 comenzando con (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol. El cloruro de acilo usado en cada caso y los resultados se tabularon a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

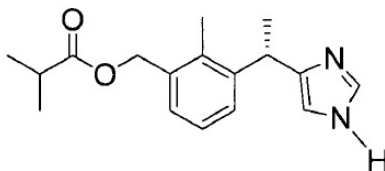
Número de intermedio	Nombre de la IUPAC	Cloruro de acilo	<sup>1</sup> RMN (disolvente; δ ppm)
2	3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico	Cloruro de pivaloilo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,19 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).
3	3-[(S)-1-(1-acetil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido acético	Cloruro de acetilo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,39 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).
4	3-[(S)-1-(1-benzoil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido benzoico	Cloruro de benzoilo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,58 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,46 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H).
5	2-Metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1 <i>H</i> -imidazol-4-il]etil]-benciléster de ácido 3-metil-butírico	Cloruro de metilbutanoilo	(CD <sub>3</sub> OD): 0,91 (d, J = 6,44 Hz, 6H), 1,01 (d, J = 6,44 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,05 (hept, J = 6,44 Hz, 1H), 2,15-2,25 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,81 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 4,42 (q, J =

			7,03 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).
6	2-Metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-benciléster de ácido 3-fenil-propiónico	Cloruro de fenilpropanoilo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 4,34 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,08-7,248 (m, 14H), 8,25 (s, 1H).

## Ejemplo 2

## Compuesto 1

5

3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico

10 El intermedio 1 se disolvió en MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó pro MPLC (50% de acetato de etilo en hexanos después 5% de NH<sub>3</sub> 7N/MeOH/DCM) para dar el compuesto 1 como un sólido.

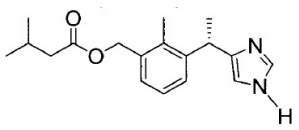
15 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 1,15 (d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (hept, J = 7,03 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Los compuestos 2-6 para usar en la invención se prepararon según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, haciendo reaccionar el intermedio correspondiente con metanol. Los resultados se tabulan a continuación en la Tabla 2.

20

Tabla 2

Compuesto núm.	Nombre de la IUPAC	Intermedio núm.	<sup>1</sup> RMN (disolvente, δ ppm)
2	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico	2	(CD <sub>3</sub> OD): 1,19 (s, 9H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
3	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido acético	3	(CD <sub>3</sub> OD): 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
4	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido benzoico	4	(CD <sub>3</sub> OD): 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H), 8,0 (d, J = 7,33 Hz, 2H).
5	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 3-metil-butírico	5	(CD <sub>3</sub> OD): 0,93 (d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,07 (hept,

			J = 7,03 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
6	3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-yl)-2-metil-benciléster de ácido 3-fenil-propiónico	6	(CD <sub>3</sub> OD): 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,65 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 4,40 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,55 (s, 1H).

## Ejemplo 3

## Intermedio 7

5 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

10 A una disolución de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol (216 mg, 1,0 mmoles) en DMF (2 ml) y THF (12 ml) se añadieron EDCI (671 mg, 3,5 mmoles), DMAP (427 mg, 3,5 mmoles) y Boc-L-Valina (651 mg, 3,0 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 16 H, se apagó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (30% de acetato de etilo en hexanos) para dar el intermedio 7 como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 0,85-1,01 (m, 12H), 1,20-1,48 (m, 18H), 1,56 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,01-2,20 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 5,15-5,29 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

## Ejemplo 4

## Intermedio 8

25 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

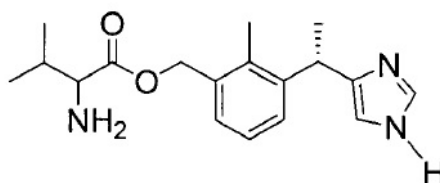
El compuesto del título se preparó a partir del intermedio 7 (600 mg, 0,98 mmoles) en 30 ml de MeOH según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

30 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85-0,95 (m, 6H), 1,42 (m, 9H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,00 (d, J = 6,15 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,15-5,28 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

## Ejemplo 5

35 Compuesto 7

3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-metil-butírico



40 Al intermedio 8 (390 mg, 0,94 mmoles) se añadió HCl 4N en dioxano (8 ml). La disolución resultante se agitó a TA durante 4 h, después se apagó con H<sub>2</sub>O, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y se extrajo con alcohol isopropílico al 25% en cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (5% de NH<sub>3</sub> 7N/MeOH en DCM) para dar el compuesto 7 como un sólido blanco.

45 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,96 (hept, J

= 6,74 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,28 (d, J = 6,74 Hz, 2H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 6

5

Intermedio 9

3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico

10

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 7 (490 mg, 1,55 mmoles), Boc-L-Valina (1,01 g, 4,67 mmoles), EDCI (1,04 g, 5,42 mmoles) y DMAP (671 mg, 5,5 mmoles) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85-0,92 (m, 12H), 1,43 (s, 9H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,14 (hept, J = 6,60 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 3,88 (d, J = 7,30 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 6,90 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 5,18-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 7

20

Intermedio 10

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico

25

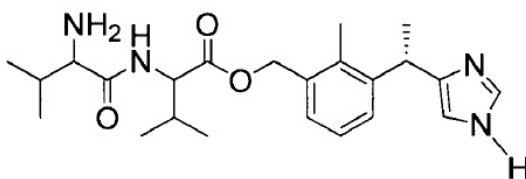
El compuesto del título se preparó a partir de intermedio 9 (750 mg, 1,05 mmoles) en 30 ml de MeOH según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,89 (d, d, J = 7,03 Hz, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,54 (d, J = 7,33 Hz, 3H), 2,14 (hept, J = 6,74 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,35-4,55 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,56 (s, 1H).

Ejemplo 8

35 Compuesto 8

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico



40

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio 10 (450 mg, 0,87 mmoles) en 8 ml de HCl 4N/dioxano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 1,94 (hept, J = 5,2 Hz, 1H), 2,14 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,21-5,26 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 9

50

Intermedio 11

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 8 (405 mg, 1,28 mmoles), Boc-Glicina (675 mg, 3,86 mmoles), EDCI (859 mg, 4,48 mmoles) y DMAP (547 mg, 4,48 mmoles) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna usando 5% de NH<sub>3</sub> 7N/MeOH en DCM.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,89 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 7,30 Hz, 3H), 2,14 (hept, J = 6,74 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,37 (d, J = 5,90 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H),

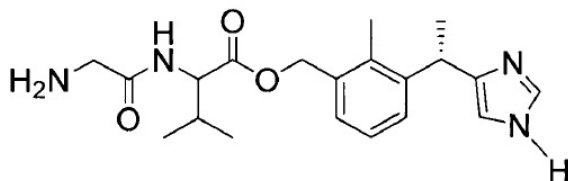
60

7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 10

5 Compuesto 9

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico



10 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio 11 (320 mg, 0,68 mmoles) con 10 ml de HCl 4N/dioxano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,89 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,74 Hz, 3H), 2,14 (hept, J = 6,74 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,37 (d, J = 5,90 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 11

20 Intermedio 12

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico

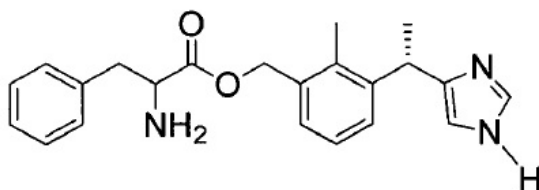
25 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-[3-(1-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol (216 mg, 1,0 mmoles), Boc-L-Fenilalanina (795 mg, 3,0 mmoles), EDCI (671 mg, 3,5 mmoles) y DMAP (427 mg, 3,5 mmoles) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El intermedio 12 se purificó mediante una cromatografía en columna usando 35-100% de acetato de etilo en hexano.

30 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 1,36 (s, 9H), 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,40 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 12

35 Compuesto 10

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico



40 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio 12 (240 mg, 0,52 mmoles) con 8 ml de HCl 4N/dioxano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

45 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,73 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,03 Hz, 1H), 5,13-5,18 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 5H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,55 (s, 1H).

El siguiente ensayo se usó para demostrar la potencia y selectividad de los compuestos para el uso en la invención.

Ejemplo 13

50 Modelo de mejora visual

Dieciséis conejos pigmentados (Dutch-Belted) que pesan 2-3 kg se usan para evaluar el efecto de neuromejora del pro-fármaco 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico. Los conejos se dosifican con



pro-fármaco 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico a través de una ruta intravenosa. La agudeza de potencial evocado visual de barrido espacial (PEVb) se evalúa con el software PowerDiva versión 1.8. Las grabaciones se hicieron de forma bilateral en animales conscientes. Los resultados demuestran que el pro-fármaco 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico mejora la agudeza visual a 10-30 minutos después de la dosis en conejos DB normales.

#### Ejemplo 14

##### El modelo de compresión del nervio

Este ejemplo describe el nivel del efecto neuroprotector del pro-fármaco 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico en el modelo de compresión del nervio de rata. Las ratas Sprague Dawley que pesaban 300-350 g se anestesiaron con una mezcla de quetamina (50 mg/kg) y xilazina (0,5 mg/kg). Se realizó una cantotomía lateral en el ojo derecho y se hizo una incisión en la conjuntiva superior adyacente al músculo recto. Esto se siguió por una disección directa hasta que el nervio óptico estuvo expuesto. Se aplicó una compresión parcial al nervio óptico durante 30 segundos, 2 a 3 mm distal del globo, usando fórceps de actuación cruzada calibrados. Se tuvo cuidado de no interferir con el suministro de sangre retiniano. El pro-fármaco 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico se administró a 0,03, 0,1, 0,3, 1 mg/kg de SC dos horas antes de la lesión del nervio, el vehículo PBS se administró SC como un control negativo mientras se dio brimonidina 0,1 mg/kg por inyección IP como un control positivo. Los animales de control reciben vehículo de solución salina tamponada con fosfato (PBS). El experimento se terminó 12-15 días después.

#### Ejemplo 15

##### El modelo de hipertensión ocular crónica

La presión intraocular (PIO) se elevó en ratas Wistar macho que pesaban 350-450 g usando la fotocoagulación por láser con láser de argón azul-verde (Coherent, Palo Alto, CA). Las ratas se anestesiaron con una mezcla de quetamina (15 mg/kg), acepromazina (1,5 mg/kg), y xilazina (0,3 mg/kg). El tratamiento con láser se hizo en dos partes (intervalo de 1 semana) en las venas límbica y episcleral. La cantidad de energía usada fue 1 W durante 0,2 segundos, repartiendo un total de 150 puntos (50-100  $\mu$ M). La presión intraocular se midió usando el tonómetro (TONO-PEN: mentor, Norwell, MA). Las ratas se sedaron con 3,0 mg/kg de IM acepromazina durante las medidas PIO. Se aplicó proparacaina 0,5% tópicamente en los ojos para anestesiarse la córnea. Las medidas PIO iniciales se hicieron antes del tratamiento con láser para determinar el PIO base y se hicieron medidas posteriores una vez a la semana.

El pro-fármaco 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico se administra de forma constante usando una bomba osmótica (Alzet Osmotic Pumps, Durect Corp., Cupertino, CA) que se insertó de forma subcutánea en la espalda a 0,03, 0,1, 0,3, 1 mg/kg/día de SC dos horas antes del primer tratamiento láser (modo preventivo) o después del segundo tratamiento láser (modo terapéutico). El vehículo PBS se administró mediante la bomba osmótica SC como un control negativo mientras que brimonidina 0,1 mg/kg se dio por inyección IP dos horas antes del primer tratamiento láser como un control positivo. Los animales de control recibieron vehículo de solución salina tamponada con fosfato (PBS). El experimento se terminó 15-25 días después.

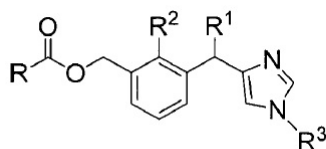
#### Ejemplo 16

##### El modelo de luz azul

El pro-fármaco 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico se evalúa en el modelo de luz azul de degeneración retiniana en ratas. El fármaco se administra de forma continua con bombas de infusión subcutánea a una dosis de 1 mg/kg/día empezando dos días antes de la exposición a luz azul. Se usaron veinte ratas Sprague Dawley macho de 4 meses de edad (peso corporal 470-550 g) en este estudio. Los animales se expusieron a luz ambiental en un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad antes del experimento. Todos los animales se adaptaron a la oscuridad toda la noche (16-20 horas) antes de la luz azul. Bajo la intensidad de 6100-6500 lux, las ratas se expusieron a la luz azul durante 4 horas. Después de la luz azul, las ratas se pusieron en la oscuridad durante otros 3 días antes de volver a las 12 horas de luz/12 horas de oscuridad normales. La medida de Tomografía de Coherencia Ocular (TCO) se realizó a los 7 días después de la exposición a la luz azul. Los resultados demuestran que la exposición a la luz azul solo con tratamiento de solución salina lleva a una dramática reducción del espesor retiniano medido por TCO, particularmente en la retina superior. Los estudios de histología han mostrado que la reducción en el espesor retiniano es atribuible a la pérdida de fotorreceptores. El tratamiento de brimonidina no evitó el cambio en el espesor retiniano mientras el tratamiento con pro-fármaco de 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico redujo significativamente el daño provocado por la luz azul.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto de Fórmula I para usar en un método de tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición que comprende un compuesto de Fórmula I, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula I

en donde

$R^1$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^2$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^3$  es H, alquilo  $C_{1-10}$ , heterociclo o arilo; y

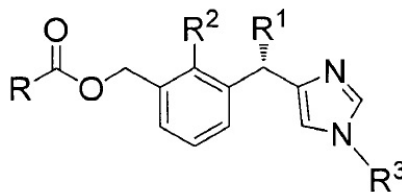
R es alquilo  $C_{1-10}$ , heterociclo o arilo,

en donde

“alquilo” significa un resto alcano monovalente saturado que tiene restos alcano lineales o ramificados o combinaciones de los mismos, que pueden estar sustituidos opcionalmente por grupos amino, grupos arilo, halógenos, y un metileno ( $-CH_2-$ ) puede sustituirse por carbonilo,  $-NH-$ , carboxilo, amida, azufre o por oxígeno, y

“heterociclo” significa un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, aromático o no aromático, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O o N o S o combinaciones de los mismos, interrumpiendo la estructura anular carbocíclica, que puede sustituirse opcionalmente por grupos alquilo  $C_{1-6}$ , amino, halógeno,  $-O$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-OC(O)$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-C(O)O$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-NHC(O)$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-S$ (alquilo  $C_{1-6}$ ), y “arilo” significa un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 6-10 átomos de carbono por eliminación de un átomo de hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, que puede estar sustituido opcionalmente por, aunque no limitado a, grupos alquilo  $C_{1-6}$ , amino, halógeno,  $-O$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-OC(O)$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-C(O)O$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-NHC(O)$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-C(O)NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) y  $-S$ (alquilo  $C_{1-6}$ ).

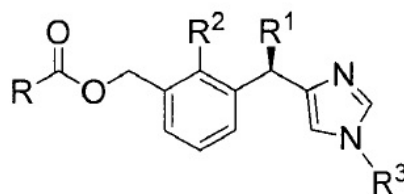
2. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula II, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula II

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y R son tal como se definieron anteriormente.

3. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula III, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula III

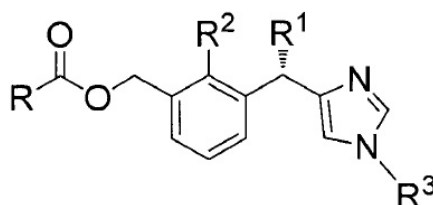
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R son tal como se definieron anteriormente.

- 5 4. La composición para usar según la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, R<sup>3</sup> es H y R es alquilo C<sub>1-10</sub>.
5. La composición para usar según la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es H y R es alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 10 6. La composición para usar según la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona de:
- 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico;
- 15 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido acético;
- 20 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido benzoico;
- 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 3-fenil-propiónico;
- 25 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 30 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y
- 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.
7. La composición para usar según la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona de:
- 35 3-[(S)-1-(1-*iso*-butiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico;
- 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-imidazol-4-il]etil]-2-metil-benciléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 40 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido acético;
- 3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido benzoico;
- 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-benciléster de ácido 3-metilbutírico;
- 45 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-benciléster de ácido fenil-propiónico;
- 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxi-carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- 50 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;
- 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
- 55 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbutirilamino)-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

5 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

8. Una composición farmacéutica para usar en un método para tratar la degeneración macular relacionada con la edad en un paciente humano, comprendiendo la composición un compuesto que tiene una estructura



Fórmula II

10

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R son tal como se definieron anteriormente.

9. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 8 en donde el compuesto se selecciona de:

15

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

20

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido acético;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido benzoico;

25

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 3-fenil-propiónico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

30

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

35

10. Un artículo de fabricación que comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de envasado, en donde el agente farmacéutico es terapéuticamente efectivo para tratar la degeneración macular relacionada con la edad y en donde el material de envasado comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico puede usarse para tratar la degeneración macular relacionada con la edad y en donde dicho agente farmacéutico comprende una cantidad efectiva de un compuesto, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus isómeros individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

40

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido acético;

50

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido benzoico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 3-fenil-propiónico;

55

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

5 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

11. Un artículo de fabricación que comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de envasado, en donde el agente farmacéutico es terapéuticamente efectivo para tratar la degeneración macular relacionada con la edad y en donde el material de envasado comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico puede usarse para tratar la degeneración macular relacionada con la edad y en donde dicho agente farmacéutico comprende una cantidad efectiva de un compuesto, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus isómeros individuales, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

3-[(S)-1-(1-*iso*-butiril-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido *iso*-butírico;

20 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]etil]-2-metil-benciléster de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

3-[(S)-1-(1-acetil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido acético;

3-[(S)-1-(1-benzoil-1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido benzoico;

25 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-benciléster de ácido 3-metilbutírico;

2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-benciléster de ácido fenil-propiónico;

30 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxi-carbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

35 3-[(S)-1-[1-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1*H*-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

40 3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico; y

3-[(S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-benciléster de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.